

FILM-FORMING ANTIFUNGAL AGENT COMPOSITION

特許公報番号 JP10152433 (A)
公報発行日 1998-06-09
発明者: OTA YOICHI; TSUTSUMI YUKARI; SUZUKI TAKASHI; KOMURO MASAKATSU
出版人 SHISEIDO CO LTD; KYORIN SEIYAKU KK
分類:
—国際: A61FK9/70; A61K9/70; (IPC1-7): A61K9/70; A61K9/70
—欧州: JP19970279464 19970826
出願番号 JP19970279464 19970826; JP19960275660 19960927
優先権主張番号: JP19970279464 19970826; JP19960275660 19960927

要約 JP 10152433 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition, excellent in releasability of an antifungal agent from a coating film and permeability thereof to a horny layer and effective against trichophytoles, especially trichophytoles unguium by including a hydrophilic film-forming substance, an antifungal agent and water therein; SOLUTION: This film-forming antifungal agent composition is obtained by formulating (A) 1-30% by weight hydrophilic film-forming substance selected from water preferably at 8g=0.1(wt/vol)% concentration at ambient temperature (e.g. an alkylene or a neutralized solution of an acrylic resin) with (B) 0.1-100(wt/vol)% antifungal agent (e.g. amorphine hydrochloride), (C) water, as necessary, and (D) 15-86(wt/vol)% lower alcohol which is preferably ethanol and/or isopropyl alcohol, 1-20(wt/vol)% humectant (e.g. propylene glycol), 0.2-10(wt/vol)% keratolytic agent (e.g. salicylic acid) and 0.2-5(wt/vol)% surfactant which is preferably a combination of an anionic surfactant with an amphoteric surfactant and, as necessary, adding (E) another medicine, a plasticizer, a neutralizing agent, an oil, a perfume, a coloring matter, etc., thereof.

esp@cenet データベースから供給されたデータ — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-152433

(43)公開日 平成10年(1998)6月9日

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 9/70

識別記号

3 9 0

3 9 1

F I

A 61 K 9/70

3 9 0

3 9 1

審査請求 未請求 請求項の数15 F D (全 12 頁)

(21)出願番号	特願平9-279464	(71)出願人	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
(22)出願日	平成9年(1997)9月26日	(71)出願人	000001395 杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
(31)優先権主張番号	特願平8-276980	(72)発明者	太田 陽一 神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株式会社資生堂第二リサーチセンター内
(32)優先日	平8(1996)9月27日	(72)発明者	堤 ゆか里 神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株式会社資生堂第二リサーチセンター内
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 岩橋 祐司
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 被膜形成性抗真菌剤組成物

(57)【要約】

【課題】 抗真菌剤の放出性及び角質層や爪に対する浸透性が高い被膜を形成することができ、白癬症特に爪白癬症の治療に有効な被膜形成性抗真菌剤組成物を提供する。

【解決手段】 親水性被膜形成物質、抗真菌剤及び水を含有することを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 親水性被膜形成物質、抗真菌剤及び水を含有することを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項2】 請求項1記載の組成物において、親水性被膜形成物質が室温で0.1w/v%以上の濃度で水に溶解する物質であることを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項3】 請求項1または2記載の組成物において、親水性被膜形成物質が、アクリル樹脂のアルカノールアミン中和液、ポリビニルピロリドン、メキシチレン無水マレイン酸共重合体、コポリビドンから選ばれる少なくとも1種以上の物質であることを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項4】 請求項3記載の組成物において、親水性被膜形成物質が、アクリル樹脂のアルカノールアミン中和液であることを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項5】 請求項1～4の何れかに記載の組成物において、低級アルコールを配合することを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項6】 請求項5記載の組成物において、低級アルコールがエタノール及び/又はイソプロピルアルコールであることを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項7】 請求項1～6の何れかに記載の組成物において、湿润剤を配合することを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項8】 請求項7記載の組成物において、湿润剤がプロビレングリコール、ジプロビレングリコール、1,3-ブチレングリコールから選ばれる少なくとも1種以上であることを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項9】 請求項1～8の何れかに記載の組成物において、角質溶解剤を配合することを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項10】 請求項9記載の組成物において、角質溶解剤が尿素、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、レゾルシンから選ばれる少なくとも1種以上であることを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項11】 請求項1～10の何れかに記載の組成物において、界面活性剤を配合することを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項12】 請求項11記載の組成物において、界面活性剤がアミノ性界面活性剤の1種以上と両性界面活性剤の1種以上の組み合わせであることを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項13】 請求項1～12の何れかに記載の組成物において、抗真菌剤が塩酸アモロリファンであることを特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項14】 請求項1～13の何れかに記載の組成物において、該組成物が非ペールオフタイプであること

を特徴とする被膜形成性抗真菌剤組成物。

【請求項15】 請求項1～14の何れかに記載の被膜形成性抗真菌剤組成物からなる爪白癬治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、爪及びその周辺の真菌症の治療のための被膜形成性抗真菌剤組成物、特に、被膜からの抗真菌剤の放出性及び角質層への浸透性の改良に関する。

10 【0002】

【従来の技術】従来、皮膚科領域における真菌症の治療、特に爪白癬は外用剤による局所治療が困難であることが知られている。これは爪の角質層内部に繁殖している白癬菌を局所的に外用剤を用いることにより駆除しようとしても、元々爪は外部からの異物の侵入に対する障壁としての機能が大であり、角質層中へ抗真菌剤が浸透しにくくことに起因する。従って、クリームや軟膏では治療が極めて困難であり、爪白癬の治療法としてはグリセロフルビンの内服療法が一般的であった。

20 【0003】しかしながら、グリセオフルビンの内服療法には光過敏症、胃部不快感、腎臓障害、肝臓障害等の副作用を生じることがあり、また、グリセオフルビン抵抗性の菌株が存在すること、長期にわたる内服が必要であることなど、問題点が多い。また、外科的手法として爪内部に存在する真菌を爪ごと除去する爪剥離手術が行われる場合もある。しかし、爪白癬症の爪はもろく、黒部爪の破片が残る傾向にあり、治癒が完全でない。なにより、この処置法は過激であり、また、治療後再生した爪が感染していないという保証はない。

30 【0004】こうした現状に対して、最近抗真菌剤による外用療法の改善が試みられている。すなわち、從来からのクリームや軟膏基剤に代わって、爪に対して付着性がよくコンプライアンスの高いネイルラッカーリ剤やネイルエナメル剤、マニキュア剤等の被膜形成性組成物が開発されている。

40 【0005】例えば、特開平1-110620号公報には抗真菌剤とポリ酢酸ビニル、長鎖脂肪酸エチル、高級アルコール、揮発性溶媒よりなる組成物が、特開平2-279623号公報には抗真菌剤とポリ酢酸ビニル、長鎖脂肪酸エチル、高級アルコール、多価アルコール、溶媒よりなる組成物が、特開平1-149722号公報にはトルナフテートと、メタクリル酸ジメチルアミノエチル・メタクリル酸エチル共重合体、中鎖脂肪酸エチル、アルコール系溶媒を含有する実質的に水を含まない組成物が、特開平6-211651号公報には硝酸オモコナゾール又は塩酸ブテナフィンを疎水性被膜形成剤及び溶媒からなる基剤に配合した組成物が、特開平7-277975号公報には2種以上の水溶性の低い被膜形成物質、水、可塑剤、抗真菌剤及びアルコールを含有する組成物等が開示されている。これらのネイルラッ

カ一製剤やネイルエナメル製剤は、何れも被膜強度や耐水性を得るために被膜形成物質として水不溶性（疎水性）の被膜形成剤を用いるものであった。

【0 0 0 6】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、このような水不溶性（疎水性）の被膜形成物質を用いた組成物を爪に塗布した場合、塗布面上に形成された被膜中の網状組織が抗真菌剤の被膜中の拡散を抑制し、被膜からの抗真菌剤の放出や角質層への浸透が十分でないという問題点があった。また、組成物中に用いられるアセトンや酢酸エチル、トルエン等の有機溶剤は爪を脱水し、爪を硬化させて抗真菌剤の浸透を遅くすることが知られている。さらに、このような組成物を重ね塗布した際には前に塗布した被膜の蓄積が新たに塗布した被膜中の抗真菌剤の浸透の妨げ、繰り返しに使用しても十分な効果を得ることができない。

【0 0 0 7】一方、特開平1-110620号公報や特開平2-279623号公報にはボリ酢酸ビニルを被膜形成剤としたピールオフタイプの抗真菌剤組成物が報告されているが、このようなピールオフタイプの組成物は古くなった被膜を簡単に落すことができるため重ね塗りの問題ではなく、常に新しい被膜を患部に接触させておくことができるものの、ピールオフ被膜は剥離の必要性から爪に対する接着性が低いため、凹凸のある爪面上に密着して被膜を形成することが難しく、このため被膜からの抗真菌剤の放出や角質層への移行が十分に行われないという問題点があった。本発明は前記従来技術の課題に籠みなされたものであり、その目的は被膜からの抗真菌剤の放出性及び角質層への浸透性に優れ、白癖症特に爪白癖の治療に効果的な被膜形成性抗真菌剤組成物を提供することにある。

【0 0 0 8】

【課題を解決するための手段】前記目的を達成するため本発明者はが脱脂検定を進めた結果、被膜形成剤として親水性の被膜形成物質を用い、この親水性被膜形成物質とともに抗真菌剤及び水を配合した被膜形成性抗真菌剤組成物が、患部に塗布することによって抗真菌剤の放出性及び角質層への浸透性に非常に優れた被膜を形成することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明に係る被膜形成性抗真菌剤組成物は、親水性被膜形成物質、抗真菌剤及び水を含有することを特徴とする。

【0 0 0 9】なお、前記親水性被膜形成物質は室温で0.1w/v%以上の濃度で水に溶解する物質であることが好適であり、好ましくは0.5w/v%以上、さらに好ましくは1.0w/v%以上の濃度で水に溶解する物質であることが好適である。特に、アクリル樹脂のアルカノールアミン中和液、ボリビニルビロリドン、メタキシリチレン無水マレイン酸共重合体、コポリビドンから選ばれる少なくとも1種以上の物質であることが好適である。

り、中でもアクリル樹脂のアルカノールアミン中和液が好適である。

【0 0 1 0】また、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物においては、低級アルコールを配合することが好適であり、低級アルコールとしてはエタノール及び/又はイソブロピルアルコールが好適である。また、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物においては、湿潤剤を配合することが好適であり、前記湿潤剤としては特にプロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールから選ばれる少なくとも1種以上であることが好適である。

【0 0 1 1】また、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物においては、角質溶解剤を配合することが好適であり、前記角質溶解剤としては尿素、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、レゾルシンから選ばれる少なくとも1種以上であることが好適である。また、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物においては、界面活性剤を配合することが好適であり、前記界面活性剤としてはアニオニ性界面活性剤の1種以上と両性界面活性剤の1種以上の組合合わせであることが好適である。

【0 0 1 2】また、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物においては、抗真菌剤が塗膜アモロルフィンであることが好適である。また、本発明に係る被膜形成性抗真菌剤組成物は非ピールオフタイプであることが好適である。また、本発明に係る爪白癖治療剤は、前記何れかに記載の被膜形成性抗真菌剤組成物からなることを特徴とする。

【0 0 1 3】

【発明の実施の形態】本発明において用いられる親水性の被膜形成物質とは、水に対しある程度の溶解度を有するものであり、具体的には室温で0.1w/v%以上の濃度で水に溶解するものを意味する。なお、好ましくは0.5w/v%以上、特に好ましくは1.0w/v%以上の溶解度を有するものである。

【0 0 1 4】そして、本発明で用いる親水性被膜形成物質としては、被膜形成性抗真菌剤組成物を爪等の患部に塗布した場合に溶媒の揮発に伴って水分を包含した状態で被膜を形成するものであって、該被膜がべたつきや他の接触物に付着することが極めて少ない被膜であること、しかも、汗等により吸湿して被膜自体が膨潤したり、破損・剥離したり、容易に流されたりといつことがないものが好ましい。このような被膜形成物質としては、例えば、アクリル樹脂のアルカノールアミン中和液（例えば、アクリル酸アルキルエチル・メタクリル酸アルキルエチル・ジアセトンアクリルアミド・アクリル酸・メタクリル酸共重合体の2-アミノ-2-メチル-1-ブロボナール中和液）や、ボリビニルビロリドン、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体（例えば、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸の共重合体）、コポリビドン（例えば、ボリビニルビロリドン・

ビニルアセテート(60:40)の共重合体)等から選ばれる1種又は2種以上の被膜形成物質が挙げられる。このうち、特に好ましいものはアクリル樹脂のアルカノールアミン中和液である。

【0015】前記のアクリル樹脂のアルカノールアミン中和液はアクリル樹脂中に存在しているカルボキシル基をアルカノールアミンにより中和したものである。アクリル樹脂としてはアクリル酸アルキルエチル・メタクリル酸アルキルエチルエチル・ジアセトンアクリルアミド・アクリル酸・メタクリル酸共重合体が好ましく、特にアクリル酸ブチルエチル・メタクリル酸ラウリルエチル・ジアセトンアクリルアミド・アクリル酸・メタクリル酸共重合体が好適である。

【0016】また、アルカノールアミンとしては特に限定されないが2-アミノ-2-メチル-1,3-ブロパンジオール、2-アミノ-2-メチル-1-ブロパノール、トリエタノールアミン、トリイソブロパノールアミン等が挙げられ、好ましくは2-アミノ-2-メチル-1,3-ブロパンジオール、2-アミノ-2-メチル-1-ブロパノールである。なお、前記アルカノールアミンは1種又は2種以上を用いて中和してもよい。

【0017】本発明で用いられるアクリル樹脂のアルカノールアミン中和液としては、例えば、プラスサイズL-53P、プラスサイズL-33D、プラスサイズL-53D(互応化工業社製)等が好適に用いられる。本発明において用いられる親水性の被膜形成物質の配合量は組成物全量中、1~30w/v%、好ましくは2~20w/v%、特に好ましくは3~15w/v%である。親水性被膜形成物質の配合量が少ないと十分な被膜形成が成されず、また、被膜形成物質の配合量が多すぎると被膜中の抗真菌剤の濃度が相対的に低くなり、好ましくない。

【0018】本発明の有効成分である抗真菌剤としては、例えば塩酸アモロルフィン、塩酸テルビナフィン、硝酸ミコナゾール、硝酸イソコナゾール、硝酸スルコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸クロコナゾール、硝酸ナチコナゾール、トルナフタート、トルシクラート、リラナフタート、クロトリマゾール、チオコナゾール、ビフォナゾール、ケトコナゾール、シッカニン、ビロールニトリン、グリセオフルビン、ウンデシレン酸、フルコナゾール、イトラコナゾール、ナフチフィン、シクロビロックスオラミン、エキサラミド等から選ばれる1種又は2種以上の抗真菌剤が挙げられる。これらは塩酸塩、硝酸塩等の塩として用いるのが好ましい。なお、被膜形成物質との相性等から、特に好ましい抗真菌剤としては塩酸アモロルフィンが挙げられる。

【0019】本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物において、抗真菌剤の配合量は組成物全量に対して0.1~10w/v%、好ましくは0.5~8w/v%、特に好ましくは1~6w/v%である。抗真菌剤の配合量が少ないと十分

な抗菌活性が得られず、多すぎる場合には経済的な問題や、安全性の問題、また、結晶の析出等安定性の問題等を生じることがあるので好ましくない。本発明の必須成分の一つである水の配合量は組成物全量に対して1~30w/v%、好ましくは2~15w/v%、特に好ましくは3~10w/v%である。水の配合量が少ないと爪や皮膚に対する十分な柔軟効果や被膜からの抗真菌剤の放出性や角質層への浸透性が十分に得られない。また、水が多すぎる場合には被膜が乾きにくく、また、抗真菌剤の溶解性が悪くなるため、好ましくない。

【0020】上記必須成分を含有する、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物を爪やその周辺の皮膚等に塗布すれば、溶媒の揮発に伴って該被膜中に抗真菌剤及び水を包含しながら被膜が形成される。本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物は患部に塗布した後に形成されるこの親水性被膜に特徴がある。

【0021】従来のように疎水性の被膜形成性物質を用いた場合には、塗布面上に疎水性被膜が形成されるが、疎水性被膜中では抗真菌剤の拡散が起こりにくく、また、疎水性被膜は爪等に対して親和性が低く、場合によっては爪を脱水することもあり、角質層の潤滑が十分に行われない。このため、被膜中の抗真菌剤は角質層へ十分に浸透することができない。特開平1-110620及び特開平7-277975には、水を組成物中に配合する被膜形成性抗真菌剤組成物も報告されているが、何れも被膜形成性物質として水溶性の低い(疎水性の)被膜形成物質を用いているために、角質層への浸透性に問題があつた。

【0022】また、特開平1-110620の酢酸ビニルを被膜形成物質としたピールオフタイプの被膜形成性抗真菌剤組成物では、後に剥がすピールオフタイプであることから爪に対する接着性が劣っており、前述のように凸凹のある爪面上に密着した被膜を形成することが難しく、やはり十分な抗真菌剤の浸透性は得られなかつた。

【0023】これに対して、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物においては親水性の被膜形成物質を用いることにより、抗真菌剤の放出性や角質層への浸透性を著しく改善することができる。すなわち、本発明の親水性被膜は爪や皮膚に対して親和性、密着性が非常に高く、容易にはがれることがないために、該被膜中の抗真菌剤の放出性や角質層に対する浸透性が高い。さらに、患部が親水性被膜に覆われるため、いわゆるODT法(密封包帯法)での適用であると同時に、被膜自身が親水性で目次水分も包含しているため、固い爪や十分な保湿作用を受けて膨潤し、抗真菌剤が被膜から爪に非常に移行しやすい状態と/orすることができる、抗真菌剤の浸透が促進される。そして、該親水性被膜の患部に接触している部分の抗真菌剤が爪に移行すると、膜中の抗真菌剤が爪の方へと移行し、徐々に患部に抗真菌剤が浸透し

7
て、角質層における高い抗真菌剤濃度を得ることができるるものと考えられる。また、本発明の親水性被膜は乾燥後はべとついたり、接触物に対して付着することができないので、衣服等を汚さない。

【0024】本発明で用いる被膜形成性物質は水に対する溶解度が極めて高いといふわけではないが、親水性物質であるため、入浴や水洗いを繰り返すことにより洗い流すことができる。使用方法としては特に制限されないが、繰り返し塗布が必要である場合には、常に高濃度の抗真菌剤を患部に接触させるために疾患の程度によって一日1回～数回被膜を水で洗い流した後、患部に該組成物を再塗布することが好ましい。なお、本発明の親水性被膜は爪や皮膚に対して非常に密着性がよいので、ペーラオフタイプには適さない。また、本組成物を爪等に塗布した後、包帯やラップフィルム等で巻いてもよい。

【0025】本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物には上記必須成分の他に、低級アルコールを配合することが好適である。低級アルコールは速やかな被膜の形成に寄与し、溶媒としての機能を有するものでは特に限定されないが、好ましくはエタノール及び/又はイソプロピルアルコールである。配合量としては目的とする組成物の性状、抗真菌剤や被膜形成物質の配合量等により適宜調製して配合することができるが、通常1.5～8.6w%、好ましくは3.0～8.0w%、さらには好ましくは5.0～7.5w%である。また、本発明に係る被膜形成性抗真菌剤組成物には、上記必須成分の他に角質層への抗真菌剤の浸透性を高めるために潤滑剤、角質溶解剤、界面活性剤を配合することができる。

【0026】潤滑剤としては、例えば、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリエチレングリコール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、マルトース、キシリトール、エリスリトール、スレイトール、マリット、マンニット等が挙げられ、これら潤滑剤のうち、1種又は2種以上を用いることができる。特に好ましくはプロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコールである。潤滑剤は爪や皮膚を柔軟にし、抗真菌剤の浸透性を高める効果を有する。

【0027】本発明における潤滑剤の配合量は、組成物全量に対して1～20w%、好ましくは2～15w%、特に好ましくは5～10w%である。潤滑剤が少ないと爪に対する十分な柔軟効果が得られず、薬剤浸透性の明らかな向上が認められない。また、多すぎると場合には被膜が燃焼にくくべたつきが大となるので好ましくない。

【0028】また、角質溶解剤としては、例えば尿素、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、レゾルシン等が挙げられ、これらは単独でも任意の混合物としても使用することができる。角質溶解剤は爪表面の角質層を軟化

し、抗真菌剤の浸透を高めることができる。本発明において角質溶解剤の配合量は組成物全量に対して0.2～1.0w/v%、好ましくは0.5～5w/v%、特に好ましくは1～3w/v%である。角質溶解剤の配合量が少ないと爪に対する十分な薬剤浸透性が得られず、また、多すぎると場合には被膜が乾きにくくべたつきが大きくなるために好ましくない。

【0029】本発明において用いられる界面活性剤は特に限定されないが、好ましくは親水性界面活性剤が良い。親水性界面活性剤としては非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤、両性界面活性剤の何れでも良く、これら界面活性剤を単独又は任意の混合物として使用することができる。非イオン性界面活性剤としては例えばポリオキシアルキレン系、ポリグリセリン脂肪酸エスチル、トウイーン系、シガーエステル系のものが挙げられ、また、イオン性界面活性剤としては例えば脂肪酸セッケン、アルキルスルホン酸塩、エーテルリノ酸塩、塩基性アミノ酸の脂肪酸塩、トリエタノールアミン石鹼、アルキル四級アミンオウム塩等が、両性界面活性剤としては例えばベタイン、アミノカルボン酸塩、アルキルジメチルアミノオキシド等が挙げられる。好ましくはアミノン性界面活性剤と両性界面活性剤の組み合わせが良い。界面活性剤は爪の角質表面を活性化し、薬物の爪への浸透性を高めることができる。

【0030】本発明において用いられる界面活性剤の配合量は、0.2～5w/v%、好ましくは0.5～3w/v%、特に好ましくは1～2w/v%である。界面活性剤の配合量が少ないと爪に対する十分な薬剤浸透性が得られず、また、界面活性剤の配合量が多すぎると被膜が乾きにくくべたつきが大となる。本発明にかかる被膜形成性抗真菌剤組成物には、この他必要に応じ他の薬物（例えば、抗ヒスタミン剤、鎮痙剤、抗炎症剤、局所麻酔剤等）、吸収促進剤、可塑剤、緩衝剤、清涼剤、抗酸化剤、ゲル化剤、中和剤、キレート剤、油分、溶媒、高分子、香料、色剤などを本発明の効果を損なわない範囲で配合することができる。

【0031】前記可塑剤としては例えば炭酸エチレン、炭酸プロピレン、ケエン酸トリエチル、トリアセチン、クロタミン、セバシン酸ジソプロピル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル等が挙げられる。これら可塑剤のうち、1種または2種以上を用いることができ、特に好ましくは炭酸エチレン、炭酸プロピレンである。本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物は剤型として粘性の低い液状製剤から粘性の高いゲル状製剤まで任意の粘性をもつ組成物として調製が可能である。

【0032】本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物を患部に塗布する方法としては、特に限定されないが、ハケ塗り、綿棒やへら等の塗布具での塗布、ロールオンタイプでの塗布、容器からの直接塗布、スプレー塗布等が可能である。以下、具体例として、抗真菌剤として塩酸アモ

ロルフィン、親水性被膜形成物質としてプラスサイズL-53Pを用いて本発明の実施の形態を説明する。なお、配合量は特に指定のない場合は重量(g)で示す。

【0033】試験例1

まず、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物のべたつき、爪への密着性、角質浸透性について調べた。サンプルとしては、下記表1の被膜形成性抗真菌剤組成物を用いた。調製方法は成分(9)の一部に成分(1)～(8)を順に溶解せしめ、最終的に(9)で合計100mlにして液状の組成物を得た。なお、各試験方法は次の通り。

【0034】べたつき

試料を爪に塗布し、自然乾燥後の被膜のべたつきを以下の基準に従って評価した。

- ◎…べたつきが全くなし
- …べたつきがほとんどない
- △…べたつきが少し感じられる
- ×…べたつきがはっきり感じられる

【0035】爪への密着性

試料を爪に塗布し、自然乾燥後の被膜の状態を肉眼観察して以下の基準に従って爪への密着性を評価した。*

*◎…密着性が高い(被膜に全くしづがよらない)

○…密着性がかなり高い(被膜に僅かにしづがよる)

△…密着性が低い(被膜にしづがよる)

×…密着性なし(被膜が爪上から容易に剥離する)

【0036】角質浸透性試験

8週齢雄性ヘアレスマウスの背部摘出皮膚をフランツ型拡散セルに装着した。レセプター溶液として生理食塩液を用い、試料0.15mlを開放系で24時間適用した。皮膚を透過して、レセプター溶液中に移行した抗真菌剤濃度を調べるため、レセプター溶液を経時的にサンプリングし、レセプター溶液中の抗真菌剤濃度をHPLC法により測定した。24時間後のレセプター溶液中の抗真菌剤濃度により下記の基準に従って角質浸透性を評価した。

◎…抗真菌剤濃度が5μg/ml以上

○…抗真菌剤濃度が3μg/ml以上5μg/ml未満

△…抗真菌剤濃度が1μg/ml以上3μg/ml未満

×…抗真菌剤濃度が1μg/ml未満

【0037】

【表1】

構成成分	サンプルNo.					
	1	2	3	4	5	6
(1)塩酸アモロルフィン	5	5	5	5	5	5
(2)プラスサイズL-53P	8	8	8	8	8	8
(3)精製水	5	5	5	5	5	—
(4)炭酸プロピレン	1	1	1	1	1	1
(5)プロビレンジコール	—	6	—	—	6	—
(6)尿素	—	—	1	—	1	—
(7)カーボン酸ガス	—	—	—	0.3	0.3	—
(8)ラウリル硫酸ナトリウム	—	—	—	0.1	0.1	—
(9)9.5%エタノール	適量	適量	適量	適量	適量	適量
合計	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
べたつき	○	○	○	○	○	○
爪への密着性	○	○	○	○	○	○
角質浸透性	○	○	○	○	○	×

【0038】何れの組成物も爪に塗布した場合には溶媒の揮発に伴って親水性の被膜を形成し、該被膜はべたつきや被接触物に対する着付が極めて少なく、また、十分な物理的強度を備えていた。そして、サンプル1～5の組成物は、角質浸透性試験において該被膜から抗真菌剤が放出され、角質に浸透していることが示された。特に、サンプル2～5のように湿润剤(プロビレンジコール)、角質溶解剤(尿素)、界面活性剤(ラウリルジメチルアミノキシド、ラウリル硫酸ナトリウム)を配

合すれば抗真菌剤の角質浸透性がさらに促進されることが理解される。一方、サンプル6のように組成物中に水を配合しなかった場合には角質浸透性は非常に低かった。

【0039】比較例1

	11	12	
(1) 塩酸アモロルフィン	5 g	*	
(2) ニトロセルロース	10 g	(1) 塩酸アモロルフィン	5 g
(3) カンフル	3 g	(2) 酢酸ビニル (重合度約3,000)	10 g
(4) セバシン酸ジイソプロピル	10 g	(3) 精製水	10 g
(5) 酚酸エチル	3.3 g	(4) 塩酸プロピレン	1 g
(6) トルエン	1.1 g	(5) 95%エタノール	適量
(7) エタノール	適量		
	合計 100 ml	合計 100 ml	

<製法> (5) 及び (6) と (7) の一部の混合物に

<1> (1) ~ (4) を順に溶解せしめ、最終的に (7) で合

計 100 ml にして目的とする被膜形成性抗真菌剤組成物を得た。

【0040】比較例2.

	*
(1) 塩酸アモロルフィン	5 g
(2) エチルセルロース	4.5 g
(3) メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー	0.5 g
(4) アジピン酸ジイソプロピル	1.0 g
(5) 精製水	4 g
(6) エタノール	適量
	合計 100 ml

<製法> (1) ~ (5) 及び (6) の一部を 80 °C に加熱攪拌して溶解させ、冷却して最終的に (6) で合計 100 ml にして目的とする被膜形成性抗真菌剤組成物を得た。

<製法> (5) の一部に (1) ~ (4) を順に溶解せしめて、最終的に (5) で合計 100 ml にして目的とする被膜形成性抗真菌剤組成物を得た。

【0041】比較例3.

試験項目	比較例1	比較例2	比較例3
べたつき	◎	◎	◎
爪への密着性	◎	△	◎
角質浸透性	×	△	×

【0043】表2から明らかなように、疎水性の被膜形成性物質 (ニトロセルロース、酢酸ビニル、エチルセルロース、メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー) を用いた比較例1 ~ 比較例3の組成物では何れもべたつきのない被膜が得られ、また、比較例1及び比較例3の被膜では爪への密着性が高い被膜が得られるが、比較例2では爪への密着性が低く、また、比較例1~比較例3の何れも角質浸透性が非常に悪いことが理解される。

【0044】図1は前記試験例1のサンプル1、サンプル5及び比較例1の皮膚透用量を経時的にプロットしたものである。疎水性被膜形成性物質を用いた比較例1の組成物では角質浸透性がほとんど認められなかったのにに対して、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物であるサンプル1及びサンプル5では親水性被膜から抗真菌剤が経時★

2) 被膜抗真菌剤組成物の調製

<处方>

(1) " C-塩酸アモロルフィン

★的に放出され、角質浸透性が高いことがわかる。特に、サンプル5では湿润剤、角質溶解剤、界面活性剤の配合により角質浸透性が著しく向上している。

【0045】試験例2

次に、ブタの爪 (蹄壁) を用いて、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物を塗布した際の塩酸アモロルフィンの爪内濃度、及び爪透過量について調べた。試験方法は次の通り。

【0046】爪浸透性試験

1) ブタ蹄壁切片の作製

豚足から蹄壁を摘出し、円形 (直径1.1 cm) に打ち抜き、コールドトーム (CM-501、サクラ精機 (株)) で蹄真皮を削り、厚さ2.0 mm の蹄壁切片を作製した。

【0047】

0.5、2.0又は5.0 g

(2) プラスサイズL-53P	6.0 g
(3) 炭酸プロピレン	1.0 g
(4) プロピレンジコール	5.0 g
(5) 尿素	1.0 g
(6) ラウリル硫酸ナトリウム	0.1 g
(7) ラウリルジメチルアミノオキシド	1.0 g
(8) 精製水	3.0 g
(9) 95%エタノール	適量

合計 1000 ml

【0048】<製法> (9) の一部に成分(1)～(8)を順に溶解せしめ、最終的に(9)で合計1000 mlにして、0.5、2、5%v/v¹⁴ C-塩酸アモルフィン含有組成物をそれぞれ調製した。なお、C-塩酸アモルフィンの比放射能は3.42MBq/mg、放射化学的純度は98%以上であった。

【0049】3) 方法

ブタ肺壁切片の外層側に直径5mmの円形の印をつけ、その中に0.5、2、5%v/v¹⁴ C-塩酸アモルフィン含有組成物をそれぞれ5μl(薬剤塗布量としてそれぞれ25、100、又は250μg/切片)均一に塗布した。図2のように、バイアル内に1/15MLリン酸緩衝液(pH7.4)0.5mlで湿らせたコンバストパッド(パッカード社製)を入れ、その上に被験組成物を塗布した肺壁切片を真皮側を下にして静置した。バイアルを開放系にて25℃で放置し、一定時間毎にコンバストパッドとバイアルを新しいものに交換した。なお、試験は単回塗布、及び反復塗布にて行った。反復塗布の場合には、塗布後24時間毎に70%エタノールを含ませた脱脂綿で塗布面に残存している薬剤を除去し、新たに被験組成物を塗布する方法で一日一回、5日間連続塗布した。

【0050】塩酸アモルフィンの透過量は、使用済みのコンバストパッドから、メタノールで薬剤を抽出し、その一部にACS-II(Amersham International plc) *

10* 5mlを加え、放射能を液体シンチレーションアナライザー(Tricarb 2000CA、パッカード社製)で測定することにより算出した。塩酸アモルフィンの爪内濃度は、次のように算出した。すなわち、単回塗布の場合には塗布後24時間、反復塗布の場合には最終塗布後24時間の肺壁切片について、その表面を70%エタノールをしみ込ませた脱脂綿にて拭き取り、肺壁切片表面に残存する薬剤を除去した。その後、肺壁切片をコールドトームで外層側から4分割し、それぞれの肺壁分をサンブルオキシダイヤー(306型、パッカード社製)で燃焼処理し、同様に放射能を測定することにより、各肺壁分内に存在している薬剤の爪内濃度を算出した。なお、試験はそれぞれn=3で行った。

【0051】4) 結果

図3は単回塗布時の¹⁴ C-塩酸アモルフィンの累積透過量を示す図。図4は反復塗布時の¹⁴ C-塩酸アモルフィンの累積透過量を示す図である。単回投与時では、何れの薬剤濃度においても経時的に透過量が増加し、製剤中の塩酸アモルフィン濃度が高い程、薬剤の透過量は多くなることがわかる。反復塗布時でも単回投与と同様の傾向があったが、日数が多くなるにつれて累積透過量はやや頭打ちとなる傾向が認められた。

【0052】

【表3】

塗布側からの距離(mm)	製剤中の薬剤濃度(w/v%)		
	0.5	2	5
単回塗布時(塗布後24時間)			
0～0.5	70.7±5.8	678±228	1173±375
0.5～1.0	0.77±0.40	1.60±0.44	11.2±4.0
1.0～1.5	0.12±0.05	0.93±0.23	3.18±1.10
1.5～2.0	0.09±0.02	0.44±0.12	2.19±0.70
反復塗布時(最終塗布後24時間)			
0～0.5	169±48	456±109	1533±417
0.5～1.0	3.18±1.23	4.79±1.41	12.9±3.1
1.0～1.5	0.72±0.19	1.96±0.40	7.94±0.98
1.5～2.0	0.51±0.20	1.61±0.54	3.72±0.31

【0053】表3は、單回塗布時、及び反復塗布時の塩酸アモルファンの各画分における爪内濃度(爪1g当たりに存在する薬剤量、 $\mu\text{g/g}$)の結果である。何れの薬剤濃度においても最深部(1.5~2.0mm画分)まで薬剤が浸透しており、跡壁内の薬剤濃度は塗布側に近いほど高く、真皮側に向かって減少していた。また、薬剤の爪内濃度は、製剤中の薬剤濃度や製剤の反復塗布によって高めることができる。

【0054】塩酸アモルファンの白癬菌に対する幾何平均最小阻止濃度は、*Tricophyton rubrum* (3株)で0.001 $\mu\text{g/ml}$ 、*Tricophyton mentagrophytes* (2株)で0.011 $\mu\text{g/ml}$ である(Polak A., et al., *Sabouraudia*, 21, 205(1983))。のことから塩酸アモルファン濃度が0.5%の製剤の單回塗布でも、爪内及びネイルベット付近の白癬菌に対して有効性が期待でき、製剤中の薬剤濃度を高めたり、反復塗布を行うことによって、さらに有効性が高められるものと考えられる。

【0055】試験例3

次に、健常なヒトの爪に対する浸透性を試験例2の方法に準じて調べた。なお、サンプル塗布は、前記試験例2の5%v/v% C-塩酸アモルファン含有組成物2 μl (薬剤投与量100 $\mu\text{g}/\text{切片}$)を、ヒト爪切片の外層側直径2.5mmの円内に塗布した。試験は、密閉系、單回塗布にて行い、爪内に存在する塩酸アモルファン量は、塗布後16時間の爪切片を70%エタノールを*

実施例1 液状製剤

(1) 塩酸テルビナフィン	3 g
(2) プラスサイズL-33D	20 g
(3) トリアセチン	3 g
(4) 精製水	15 g
(5) 9.5%エタノール	適量
	合計 100 ml

<製法> (5) の一部に成分(1)~(4)を順に溶解せしめ、最終的に(5)で合計100mlにして目的と※

* 含ませた脱脂綿で表面に残存する薬剤を拭き取り、その後爪切片を分割することなく処理し、測定した。また、拭き取りに用いた脱脂綿に含まれる薬剤をメタノールで抽出し、同様に測定を行って、爪切片表面に残存している塩酸アモルファン量も算出した。

【0056】図5~6は、ヒト爪切片に対する塩酸アモルファンの膜透過率(塗布後0~8時間及び0~16時間)をそれぞれ示している。ヒト爪に対しても製剤中の塩酸アモルファンが経時的に浸透し、その透過量が増大することがわかる。また、図7は、塗布後16時間の塩酸アモルファンの分布を示している。ヒト爪切片に塗布された製剤中の塩酸アモルファンの内、2.1~8%が爪内に貯留し、6.7~7.7%が爪を透過しており、製剤中の塩酸アモルファンの約30%が被膜中から爪内に移行している。このことから、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物は、ヒトの爪に対する浸透性にも優れることが理解される。

【0057】以上のように、本発明の被膜形成性抗真菌剤組成物によれば、塗布により抗真菌剤の放出性、角質浸透性、爪浸透性に優れた親水性被膜を形成でき、ヒトやその他の哺乳動物の白癬症特に爪白癬を効果的に治療することができる。

【0058】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

【0059】

【0060】

※すなはち被膜形成性抗真菌剤組成物を得た。

実施例2 液状製剤

(1) 硝酸ミコナゾール	2 g
(2) プラスサイズL-53P	8 g
(3) ケエン酸トリエチル	2 g
(4) 1,3-ブチレングリコール	10 g
(5) サリチル酸	0.5 g
(6) 精製水	10 g
(7) アルキルジメチルアミノキシド	1.5 g
(8) セチル硫酸ナトリウム	0.5 g
(9) 9.5%エタノール	適量
	合計 100 ml

<製法> (9) の一部に成分(1)~(8)を順に溶解せしめ、最終的に(9)で合計100mlにして目的と★

★すなはち被膜形成性抗真菌剤組成物を得た。

実施例3 ゲル状製剤

【0061】

(1) 塩酸アモロルフィン	3	g
(2) プラスサイズL-53P	6	g
(3) クエン酸トリエチル	2.5	g
(4) ジプロビレンギリコール	3	g
(5) 尿素	2	g
(6) ヒドロキシプロピルセルロース	3	g
(7) 精製水	10	g
(8) ラウリルジメチルアミノキシド	1	g
(9) ラウリル硫酸ナトリウム	0.1	g
(10) 95%エタノール	適量	

合計 100ml

【0062】<製法> (10) の一部に成分(1)～

*た。

(9) を順に溶解せしめ、最終的に(10)で合計10

【0063】

0mlにして目的とする被膜形成性抗真菌剤組成物を得*

実施例4 液状剤

(1) 塩酸アモロルフィン	5	g
(2) プラスサイズL-53P	8	g
(3) 精製水	5	g
(4) 崩解プロビレン	1	g
(5) プロビレンギリコール	6	g
(6) 尿素	1	g
(7) ラウリルジメチルアミノキシド	0.3	g
(8) ラウリル硫酸ナトリウム	0.1	g
(9) 95%エタノール	適量	

合計 100ml

【0064】<製法> (9) の一部に成分(1)～

(8) を順に溶解せしめ、最終的に(9)で合計100mlにして目的とする被膜形成性抗真菌剤組成物を得た。

【0065】以上実施例1～4の被膜形成性抗真菌剤組成物を爪に塗布したところ、何れも爪に対して密着性のよい被膜が形成された。また、べたつきや爪への密着性、角質浸透性について前記のように評価したところ、何れの組成物もべたつき○、爪への密着性○であり、角質浸透性は実施例1が○、実施例2、実施例3及び実施例4が○であった。

【0066】

【発明の効果】以上説明したように本発明にかかる被膜形成性抗真菌剤組成物は、親水性被膜形成物質、抗真菌剤及び水を含有し、これを患部に該組成物を塗布することにより抗真菌剤の放出性及び角質層や爪に対する浸透性が高い親水性被膜を形成することができ、白癬症特に爪白癬症を効果的に治療することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施例にかかる被膜形成性抗真菌剤組成物の角質浸透性を示す図である。

【図2】本発明の爪浸透性試験の試験方法を示す図である。

【図3】本発明の一実施例にかかる被膜形成性抗真菌剤組成物の単回塗布におけるブタ蹄壁に対する薬剤の累積透過量を示す図である。

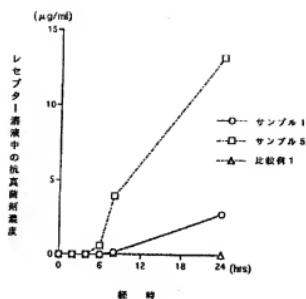
【図4】本発明の一実施例にかかる被膜形成性抗真菌剤組成物の反復塗布におけるブタ蹄壁に対する薬剤の累積透過量を示す図である。

【図5】本発明の一実施例にかかる被膜形成性抗真菌剤組成物の単回塗布におけるヒト爪に対する薬剤の累積透過率を示す図である。

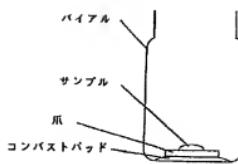
【図6】本発明の一実施例にかかる被膜形成性抗真菌剤組成物の単回塗布におけるヒト爪に対する薬剤の累積透過率を示す図である。

【図7】本発明の一実施例にかかる被膜形成性抗真菌剤組成物をヒト爪に単回塗布した時の、塗布後16時間における薬剤の分布を示す図である。

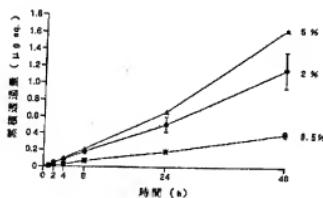
【図1】



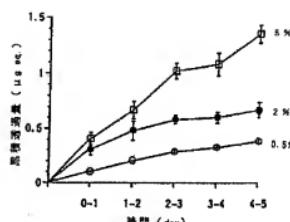
【図2】



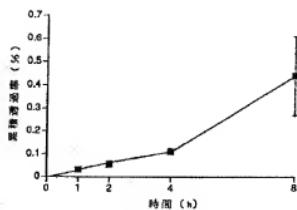
【図3】



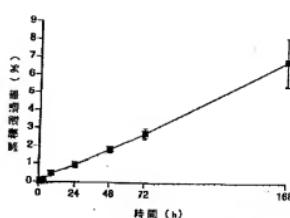
【図4】



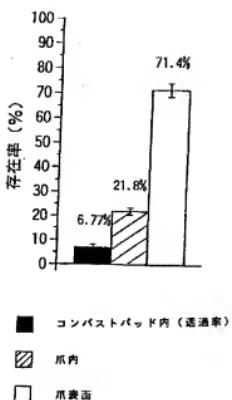
【図5】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(72)発明者 鈴木 香
 神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株
 式会社資生堂第二リサーチセンター内

(72)発明者 小室 正勝
 栃木県下都賀郡野木町友沼5905-58